

PRODUKTRESUMÉ

for

Jaydess, intrauterint indlæg

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

0. D.SP.NR.
28172

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Jaydess

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Det intrauterine indlæg indeholder 13,5 mg levonorgestrel.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.
Detaljer om frigivelsesfrekvensen er anført i pkt. 5.2.

3. LÆGEMIDDELFORM
Intrauterint indlæg.

Indlægget består af en hvidlig eller bleggul hormonkerne, der er dækket af en uigennemsigtig membran, som er monteret på den vertikale del af det T-formede indlæg. Desuden har den vertikale del en sølvring tæt ved de horisontale arme. Det hvide T-formede indlæg har et øje for enden af den vertikale del og to horisontale arme i den anden ende. Til øjet er fastgjort brune tråde til fjernelsen af indlægget. Indlæggets vertikale del er placeret i indføringsrøret øverst i indføreren. Indlæg og indfører er i alt væsentligt uden synlige urenheder.

Jaydess' dimensioner: 28 x 30 x 1,55 mm

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Svangerskabsforebyggelse i op til 3 år.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Jaydess oplægges i livmoderkaviteten og er virksom i op til 3 år.

Oplægning og fjernelse/udskiftning

Det anbefales, at Jaydess kun oplægges af læger, som har erfaring med oplægning af intrauterine indlæg og/eller har gennemgået træning i oplægning af Jaydess.

Jaydess skal oplægges i livmoderkaviteten inden for 7 dage efter menstruationens begyndelse. Jaydess kan udskiftes med et nyt indlæg når som helst i cyklus. Indlægget kan også lægges op umiddelbart efter abort i første trimester.

Oplægninger post partum bør udsættes indtil uterus er tilbage til normal tilstand, dog ikke tidligere end 6 uger efter fødslen. Hvis involutionen er væsentligt forsinket, bør det overvejes at vente til 12 uger post partum.

I tilfælde af besværlig oplægning og/eller usædvanlig smerte eller blødning under eller efter oplægningen, bør muligheden for perforation overvejes, og der skal foretages passende forholdsregler f.eks. fysisk undersøgelse og ultralydsundersøgelse. Fysisk undersøgelse alene er muligvis ikke tilstrækkeligt til at udelukke delvis perforation, der kan være sket, selvom trådene stadig er synlige.

Jaydess kan skelnes fra andre indlæg ved kombinationen af sølvringen, der er synlig ved ultralydsundersøgelse, og de brune tråde til fjernelse af indlægget. Jaydess' T-stykke indeholder bariumsulfat, som gør det synligt ved røntgenundersøgelse.

Jaydess fjernes ved forsigtigt at trække i trådene med en tang. Hvis trådene ikke er synlige og indlægget ligger i livmoderkaviteten, kan det fjernes ved at anvende en slank pean. Dette kan kræve dilatation af cervikalkanalen eller et andet kirurgisk indgreb.

Indlægget bør fjernes senest ved udgangen af det 3. år. Ønsker kvinden at fortsætte med samme metode, kan et nyt indlæg oplægges samtidig med fjernelsen af det gamle indlæg.

Hvis kvinden ikke ønsker at blive gravid, skal indlægget fjernes inden 7 dages fra menstruations start, forudsat at kvinden har regelmæssig menstruation. Hvis indlægget bliver fjernet på et andet tidspunkt under cyklus, eller hvis kvinden ikke har regelmæssig menstruation og har haft samleje inden for en uge, er der risiko for graviditet. For at sikre fortsat svangerskabsforebyggelse skal et nyt indlæg straks oplægges, eller alternativt svangerskabsforebyggelse skal være påbegyndt.

Når Jaydess er fjernet, skal det kontrolleres, at systemet er intakt.

Ældre kvinder

Jaydess er ikke blevet undersøgt hos kvinder over 65 år. Der er ingen indikation for at anvende Jaydess til postmenopausale kvinder.

Kvinder med nedsat leverfunktion

Jaydess er ikke blevet undersøgt hos kvinder med nedsat leverfunktion. Jaydess er kontraindiceret til kvinder med akut leversygdom eller levertumor (se pkt. 4.3).

Kvinder med nedsat nyrefunktion

Jaydess er ikke blevet undersøgt hos kvinder med nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Der er ingen indikationer for brug af Jaydess inden menarchen. Lægemidlets sikkerhed og virkning hos unge er beskrevet i punkt 5.1.

Administration

Skal oplægges af en læge under aseptiske forhold.

Jaydess leveres med en indfører i en steril pakke, som først må åbnes, når Jaydess skal lægges op. Må ikke gensteriliseres. Jaydess er kun til engangsbrug. Anvend ikke Jaydess, hvis blisterpakken er beskadiget eller åben. Må ikke oplægges efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterpakken efter EXP.

Et ikke anvendt indlæg eller dele deraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

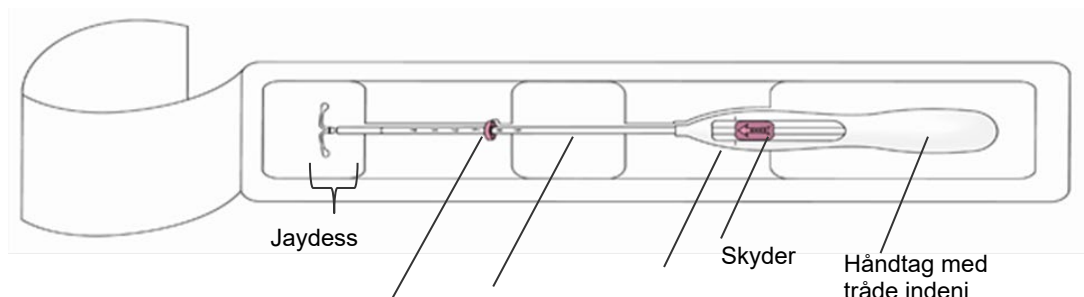
Jaydess leveres med et patientkort i den ydre æske. Udfyld patientkortet, og giv det til patienten efter oplægning.

Forberedelser inden oplægningen

- Undersøg patienten for at bedømme størrelse og stilling på uterus, og for at konstatere, om der er tegn på akut genital infektion eller andre kontraindikationer for at oplægge Jaydess. Hvis der er tvivl om graviditet, skal der foretages en graviditetstest.
- Synliggør cervix med et speculum, og vask omhyggeligt cervix og vagina med en passende antiseptisk opløsning.
- Hvis nødvendigt, kan en assistent bistå under oplægningen.
- Tag fat i den forreste del af portio med en klotang eller en anden pincet for at stabilisere uterus. Hvis uterus er bagoverbøjet, kan det være mere hensigtsmæssigt at tage fat i den bageste del af portio. Vinklen mellem cervikalkanalen og corpus kan udjævnes ved at trække let i klotangen. Tangen skal holdes på plads, og et forsigtigt træk i cervix skal bevares under hele oplægningsproceduren.
- Før en uterinsonde gennem cervikalkanalen til fundus for at måle livmoderkavitetens længde og bestemme dens retning, og for at udlukke tegn på intrauterine anormaliteter (f.eks. septum, submukøse fibromer) eller et tidligere oplagt intrauterint præventionsmiddel, der ikke er blevet fjernet. Hvis der opstår vanskeligheder, så overvej dilatation af kanalen. Hvis cervikaldilatation er nødvendig, så overvej at anvende analgetica og/eller paracervikal blokade.

Oplægning

1. Åbn først den sterile pakning fuldstændigt (fig. 1). Anvend derefter aseptisk teknik og sterile handsker.



2. Skub skyderen helt **fremad** i retning mod pilen for at lade Jaydess ind i indførringsrøret (fig. 2).

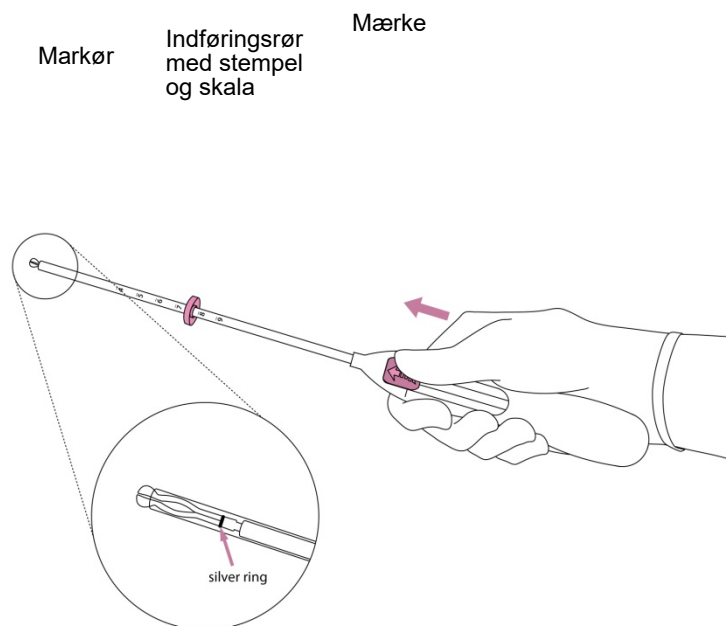


Fig. 2

VIGTIGT! Træk ikke skyderen nedad, da det kan frigøre Jaydess for tidligt. Hvis Jaydess først er frigjort, kan den ikke lades igen.

3. Hold skyderen i den yderste stilling, og juster den **øverste** kant på markøren, så den svarer til uterinkaviteten's sondemål (fig. 3).

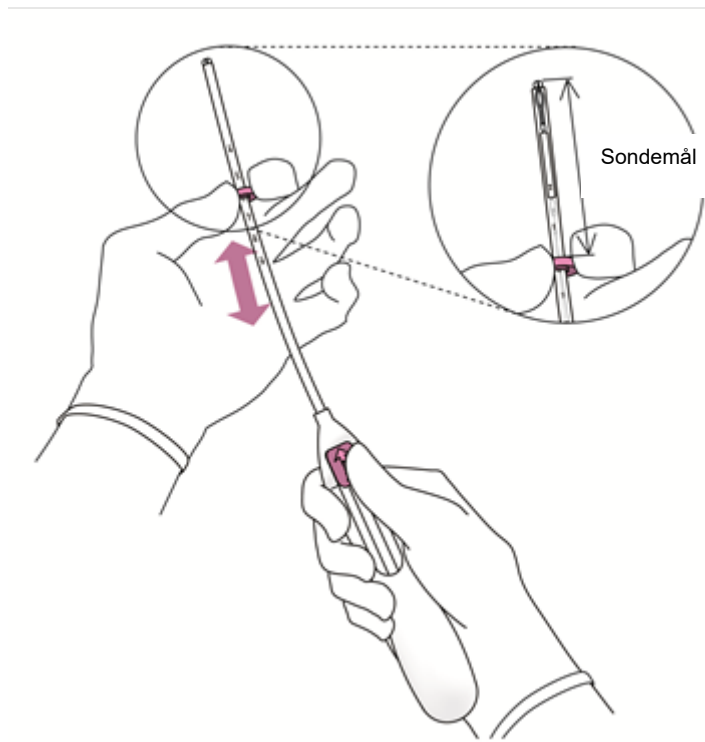


Fig. 3

4. Hold skyderen i den **yderste** stilling, og før indføringen gennem cervix, indtil markøren er ca. 1.5-2.0 cm fra cervix (fig. 4).

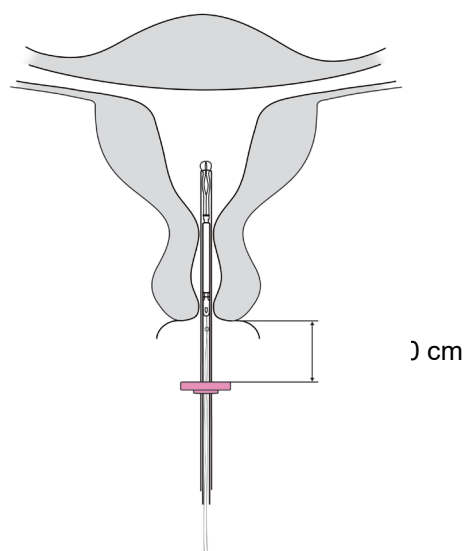


Fig. 4

VIGTIGT! Tving ikke indføringen igennem. Dilatér om nødvendigt cervikalkanalen.

5. Hold indføringen fast på plads og **skub skyderen tilbage til mærket** for at åbne Jaydess' horisontale arme (fig. 5). Vent 5-10 sek. til de horisontale arme har foldet sig helt ud.

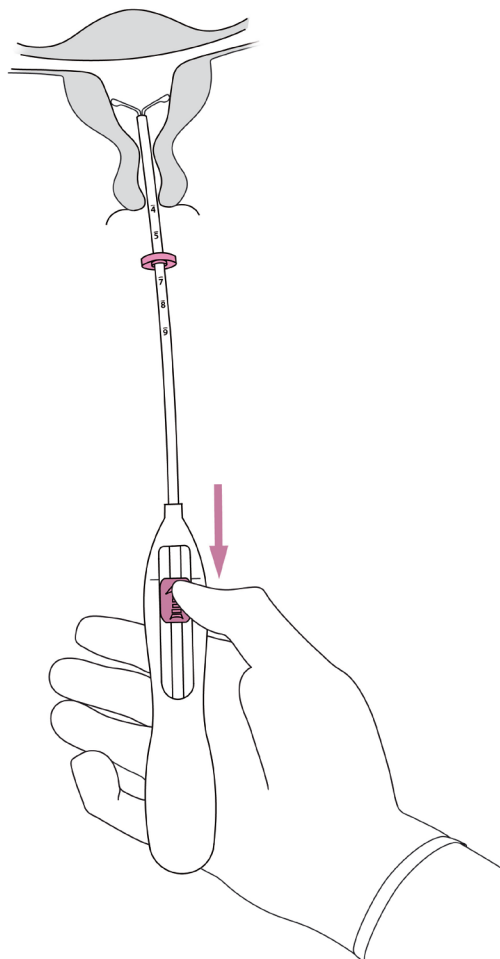


Fig. 5

6. Før forsigtigt indføringen op mod fundus, **til markøren ligger mod cervix**. Jaydess er nu ved fundus (fig. 6).

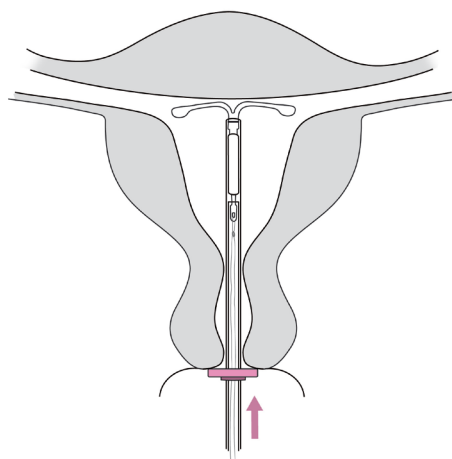


Fig. 6

7. Hold indførerens på plads og frigør Jaydess ved at trække skyderen helt tilbage (fig. 7). Hold skyderen i den nederste position, og træk forsigtigt indførerens ud. **Klip trådene**, så ca. 2-3 cm er synlig udenfor cervix.

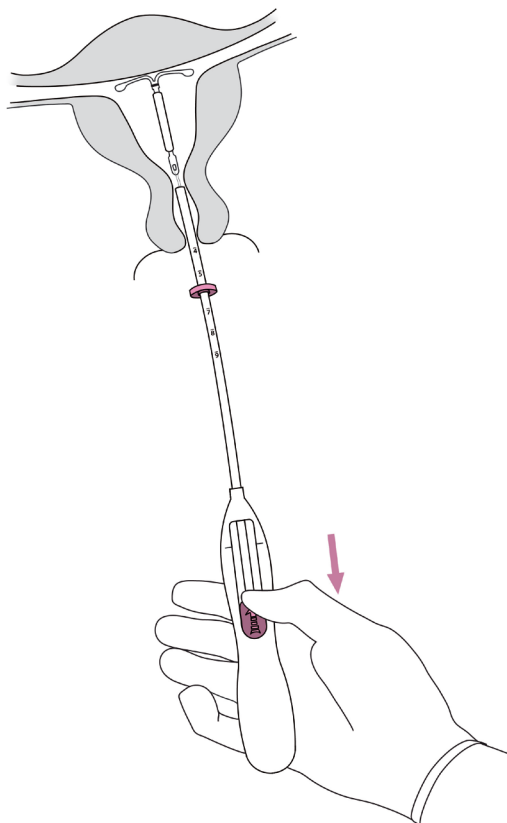


Fig. 7

VIGTIGT! Ved mistanke om, at indlægget ikke ligger korrekt, skal placeringen kontrolleres (f.eks. med ultralyd). Fjern indlægget, hvis det ikke sidder korrekt i livmoderkaviteten. Et udtaget indlæg må ikke lægges op igen.

Udtagning/udskiftning

Se pkt. 4.2 *Oplægning og fjernelse/udskiftning omkring fjernelse/udskiftning.*

Jaydess udtages ved at trække i trådene med en pincet. (fig. 8).

En ny Jaydess kan oplægges umiddelbart efter udtagningen.

Efter udtagningen af Jaydess skal indlægget undersøges for at sikre, at det er intakt.

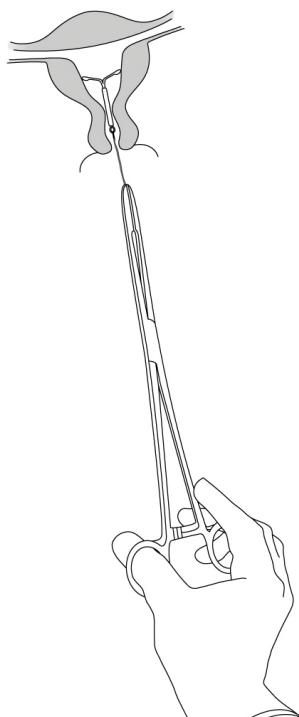


Fig. 8

4.3 Kontraindikationer

- Graviditet (se pkt. 4.6);
- Aktuell eller recidiverende underlivsinfektion eller tilstande forbundet med øget risiko for underlivsinfektioner;
- Akut cervicitis eller vaginitis;
- Post partum endometritis eller infektion efter abort inden for de sidste tre måneder;
- Cervikale celleforandringer indtil de er afhjulpet;
- Uterin eller cervikal malignitet;
- Gestagen-sensitive tumorer, f.eks. brystcancer
- Unormal uterin blødning af ukendt ætiologi;
- Medfødt eller erhvervet livmodermisdannelse inklusiv fibromer, hvis de påvirker oplægning og udtagning af indlægget (f.eks. hvis de forandrer uterinkaviteten);
- Akut leversygdom eller levertumor;
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hvis en eller flere af følgende tilstande eksisterer eller opstår for første gang, bør Jaydess anvendes med forsigtighed efter konsultation hos specialist. Ellers bør fjernelse af indlægget overvejes:

- Migræne, fokal migræne med asymmetriske synsforstyrrelser eller andre symptomer der indikerer transitorisk cerebral iskæmi;
- Usædvanlig kraftig hovedpine;
- Icterus;

- Væsentlig blodtryksstigning;
- Svær arteriel sygdom såsom slagtilfælde eller myokardieinfarkt.

Lavdoseret levonorgestrel kan påvirke glucosetolerancen, og glucosekoncentrationen i blodet bør kontrolleres hos diabetikere, der anvender Jaydess. Imidlertid er det generelt ikke nødvendigt at ændre doseringen hos diabetikere, der anvender intrauterine indlæg, der indeholder levonorgestrel.

Lægeundersøgelse/konsultation:

Før oplægning skal kvinden informeres om fordele og risici ved Jaydess, herunder tegn og symptomer på perforation og risikoen for ektopisk graviditet, se nedenfor. Der bør foretages en fysisk undersøgelse, der omfatter en gynækologisk undersøgelse og undersøgelse af brysterne. Smear bør foretages ved behov efter lægens vurdering. Graviditet og seksuelt overførte sygdomme skal udelukkes. Behandling af infektioner i genitalia skal være afsluttet før oplægningen. Livmoderens placering og livmoderkavitets størrelse skal fastslås. Placering af indlægget i fundus er meget vigtig for at maksimere virkningen og reducere risikoen for udstødelse. Oplægningsinstruktionen bør følges nøje.

Der bør lægges megen vægt på træning i den rigtige oplægningsteknik.

Oplægning og fjernelse kan være forbundet med nogen smerte og blødning. Proceduren kan fremkalde en vasovagal reaktion (f.eks. synkope eller krampeanfald hos epileptikere).

Kvinden skal undersøges igen 4 til 6 uger efter oplægningen for at kontrollere trådene og sikre, at indlægget sidder korrekt. Opfølgningsbesøg anbefales derefter én gang årligt eller oftere, hvis der er klinisk indikation herfor.

Jaydess er ikke egnet som postcoital svangerskabsforebyggelse.

Anvendelse af Jaydess til behandling af kraftig menstruationsblødning eller beskyttelse mod endometriehyperplasi under substitutionsbehandling med østrogen er ikke klarlagt. Derfor anbefales brugen ikke under disse forhold.

Ektopisk graviditet

I kliniske studier var den samlede forekomst af ektopisk graviditet med Jaydess ca. 0,11 pr. 100 kvindeår. Ca. halvdelen af de graviditeter, der forekommer under brug af Jaydess vil sandsynligvis være ektopiske.

Kvinder, der overvejer Jaydess, bør rådgives om tegn på og risiko for ektopisk graviditet. Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun bruger Jaydess, skal ektopisk graviditet overvejes og vurderes.

Kvinder med ektopisk graviditet, tuba-operationer eller underlivsinfektioner i anamnesen, har en større risiko for ektopisk graviditet. Ektopisk graviditet bør overvejes ved underlivssmerter, især ved samtidig udebleven menstruation eller hvis en kvinde med amenorré begynder at bløde.

Da en ektopisk graviditet kan påvirke den fremtidige fertilitet, bør fordele og risici ved at anvende Jaydess omhyggeligt vurderes, især for kvinder, der aldrig har født.

Anvendelse til kvinder, der aldrig har født: Jaydess er ikke første valg til svangerskabsforebyggelse, da der er begrænset klinisk erfaring.

Virkning på blødningsmønstret under menstruation

Der forventes en virkning på blødningsmønstret hos de fleste brugere af Jaydess.

Ændringerne skyldes den direkte virkning af levonorgestrel på endometriet, og stemmer ikke nødvendigvis overens med ovarieaktiviteten.

Uregelmæssig blødning og pletblødning er normal i de første behandlingsmåneder.

Derefter medfører den stærke hæmning af endometriet en reduktion i varighed og mængde af menstruationsblødningen. En sparsom mængde udvikler sig ofte til oligomenoré eller amenorré.

I kliniske studier udviklede sjældent forekommende blødninger og/eller amenorré sig gradvist. Ved udgangen af det 3. år udviklede omkring 22,3 % og 11,6 % af brugerne henholdsvis sjældent forekommende blødninger og/eller amenorré. Graviditet bør overvejes, hvis menstruationen ikke indtræder inden for 6 uger efter starten af den forudgående menstruation. Gentagne graviditetstests er ikke nødvendige hos amenorrhøetiske kvinder, med mindre der er andre tegn på graviditet.

Hvis blødningerne bliver kraftigere og/eller mere uregelmæssige over tid, bør der tages passende diagnostiske forholdsregler, da uregelmæssig blødning kan være et symptom på endometriepolypper, hyperplasi eller kræft, og kraftig blødning kan være et tegn på uopdaget udstødelse af indlægget.

Underlivsinfektion

Samtidig med at Jaydess og indføringsrøret er sterile, kan de på grund af bakteriel kontaminering under oplægningen, blive et middel til mikrobiel overførsel til de øvre kønsorganer. Underlivsinfektioner er set under brug af et hvilket som helst intrauterint indlæg. I kliniske studier sås underlivsbetændelse hyppigere i begyndelsen af anvendelsen af Jaydess, hvilket stemmer overens med offentliggjorte data for kobberindlæg, hvor de fleste tilfælde af underlivsbetændelse opstår i løbet af de første 3 uger efter oplægningen, hvorefter hyppigheden aftager.

Før kvinden vælger Jaydess, bør der foretages en fuldstændig vurdering af risikofaktorer i forbindelse med underlivsinfektion (f.eks. flere seksualpartnere, seksuelt overførte infektioner, tidligere underlivsbetændelse i anamnesen). Underlivsinfektioner som underlivsbetændelse kan have alvorlige konsekvenser og kan forringe fertiliteten og øge risikoen for ektopisk graviditet.

Som ved andre gynækologiske eller kirurgiske indgreb kan der forekomme alvorlig infektion eller sepsis (herunder sepsis med gruppe A-streptokokker) efter oplægning af et intrauterint indlæg, selv om det er meget sjældent, at det sker.

Hvis kvinden oplever tilbagevendende endometritis eller underlivsinfektioner, eller hvis en akut infektion er alvorlig eller ikke reagerer på behandling, skal Jaydess fjernes.

Bakteriologiske undersøgelser er indiceret og observation anbefales, selv ved milde symptomer på infektion.

Udstødelse

I kliniske studier med Jaydess var udstøðelsesfrekvensen lav og i samme størrelsesorden som set ved andre intrauterine indlæg. Symptomer på delvis eller fuldstændig udstødelse af

Jaydess kan omfatte blødninger eller smerte. Indlægget kan dog helt eller delvist blive udstødt af livmoderkaviteten, uden at kvinden opdager det. Det medfører nedsat kontraktiv beskyttelse eller tab af samme. Da Jaydess typisk reducerer blødningsmængden over tid, kan en øgning af menstruationsblødningen være et tegn på udstødelse.

En delvist udstødt Jaydess skal fjernes. Et nyt indlæg kan oplægges umiddelbart efter forudsat af graviditet er blevet udelukket.

Kvinden skal informeres om, hvordan hun kan tjekke trådene på indlægget, og kontakte sin læge, hvis hun ikke kan mærke trådene.

Perforation

Indlægget kan perforere eller penetrere livmoderen eller livmoderhalsen, oftest under oplægningen, selv om det måske ikke bliver opdaget før senere. Dette kan nedsætte virkningen af Jaydess. Ved en svær oplægning og/eller ved usædvanlig blødning under eller efter oplægningen skal der øjeblikkeligt tages passende forholdsregler for at udelukke perforation, som f.eks. fysisk undersøgelse og ultralyd. Sker dette skal indlægget fjernes, evt. via operation.

I et stort prospektivt kontrolleret ikke-interventionelt kohortestudie hos brugere af andre intrauterine indlæg (N = 61.448 kvinder) med en 1-årig observationsperiode var forekomsten af perforation 1,3 (95% CI: 1,1 – 1,6) pr. 1000 oplægninger i hele studiekohorten; 1,4 (95% CI: 1,1 – 1,8) pr. 1000 oplægninger i kohorten for et andet intrauterint indlæg med levonorgestrel, og 1,1 (95% CI: 0,7 – 1,6) pr. 1000 oplægninger i kohorten med kobber-indlæg.

Studiet viste, at både amning på oplægningstidspunktet og oplægning op til 36 uger efter en fødsel var forbundet med en øget risiko for perforation (se tabel 1). Begge risikofaktorer var uafhængige af den type intrauterint indlæg, der blev lagt op.

Tabel 1: Forekomst af perforation pr. 1000 oplægninger i hele studiekohorten observeret over 1 år, stratificeret efter amning og tid siden fødsel ved oplægningen (kvinder, der har født)

	Ammer på oplægningstidspunktet	Ammer ikke på oplægningstidspunktet
Oplægning ≤ 36 uger efter fødsel	5,6 (95% CI 3,9-7,9; n=6047 oplægninger)	1,7 (95% CI 0,8-3,1; n=5927 oplægninger)
Oplægning > 36 uger efter fødsel	1.6 (95% CI 0,0-9,1; n=608 oplægninger)	0.7 (95% CI 0,5-1,1; n=41,910 oplægninger)

Ved forlængelse af observationsperioden til 5 år hos en undergruppe i dette studie (N = 39.009 kvinder med andre intrauterint indlæg med levonorgestrel eller kobberindlæg, 73 % af kvinderne havde information i alle 5 år med kontrolundersøgelser), var forekomsten af opdaget perforation på ethvert tidspunkt under hele perioden på 5 år 2,0 (95 % CI: 1,6 – 2,5) pr. 1000 oplægninger. Amning på oplægningstidspunktet og oplægning op til 36 uger efter fødsel blev bekræftet som risikofaktorer også i undergruppen med opfølgning i 5 år.

Risikoen for perforation kan være øget hos kvinder med retroflektet uterus.

Undersøgelse igen efter oplægningen skal følge vejledningen ovenfor under overskriften "Lægeundersøgelse/konsultation" hvor det er klinisk indiceret for kvinder med risikofaktorer for perforation.

Tabte tråde

Hvis trådene ikke er synlige i livmoderhalsen ved kontrolundersøgelser, skal uopdaget udstødelse og graviditet udelukkes. Trådene kan være blevet trukket op i livmoderen eller i cervikalkanalen og vil eventuelt komme til syne igen i løbet af den næste menstruation. Hvis graviditet er udelukket, kan trådene som regel findes ved at foretage en forsigtig sondering med et egnet instrument. Hvis de ikke kan findes, skal muligheden for udstødning eller perforation overvejes. Ultralydsdiagnose kan eventuelt anvendes for at sikre, at indlægget er korrekt placeret. Hvis ultralydsundersøgelse ikke kan gennemføres, eller hvis ultralydsundersøgelse ikke kan lokalisere indlægget, kan røntgenundersøgelse anvendes til at lokalisere Jaydess.

Ovariecyster/forstørrede folikler

Da Jaydess' svangerskabsforebyggende virkning hovedsageligt skyldes dens lokale virkning i uterus, er der normalt ingen ændring i den ovulatoriske funktion, herunder regelmæssig follikeludvikling, ægløsning og follikelatresi hos fertile kvinder. Nogle gange er follikelatresi forsinket, og follikeludviklingen kan evt. fortsætte. Disse forstørrede follikler kan ikke klinisk skelnes fra ovariecyster, og er indberettet som en bivirkning i kliniske studier hos ca. 13,2 % af de kvinder, der anvender Jaydess. De omfatter ovariecyster, blødende ovariecyster og bristede ovariecyster. De fleste af disse cyster er symptomfrie. Dog kan nogle af dem være forbundet med underlivssmerter eller smerter ved samleje.

I de fleste tilfælde forsvinder de forstørrede folikler spontant i løbet af 2 til 3 måneder. Hvis det ikke sker, kan fortsat ultralydsundersøgelse og andre diagnostiske/terapeutiske forholdsregler være hensigtsmæssige. Tilstanden kan i sjældne tilfælde kræve kirurgisk indgreb.

Psykiske forstyrrelser

Nedtrykthed og depression er velkendte bivirkninger ved hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.8). Depression kan være alvorligt og er en velkendt risikofaktor for selvmordsadfærd og selvmord. Kvinder bør rådes til at kontakte deres læge, hvis de oplever humørsvingninger og depressive symptomer, herunder kort tid efter behandlingsstart.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Bemærk: Produktinformationen for andre samtidigt indgivne lægemidler skal kontrolleres for at identificere potentielle interaktioner.

Andre lægemidlers indvirkning på Jaydess

Der kan forekomme interaktion med lægemidler, der inducerer hepatiske mikrosomale enzymer, hvilket kan medføre en øget eller nedsat clearance af kønshormoner.

Stoffer, der øger clearance af levonorgestrel, f.eks.:

Phenytoin, barbiturater, primidon, carbamazepin, rifampicin og muligvis også oxcarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin og produkter, der indeholder perikum (*Hypericum perforatum*).

Påvirkningen af disse stoffer på den svangerskabsforebyggende virkning af Jaydess kendes ikke, men det tillægges ikke stor betydning på grund af indlæggets hovedsageligt lokale virkningsmekanisme.

Stoffer med variabel virkning på clearance af levonorgestrel:

Når det indgives samtidig med kønshormoner, kan mange hiv/hcv-proteasehæmmere og non-nucleosid reverse transcriptase-hæmmere øge eller sænke plasmakoncentrationerne af progestin.

Stoffer, der sænker clearance af levonorgestrel (enzymhæmmere), f.eks.:

Stærke og moderate CYP3A4-hæmmere som f.eks. azol-antimykotika (f.eks. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil, makrolider (f.eks. clarithromycin, erythromycin), diltiazem og grapefrugtjuice kan øge plasmakoncentrationerne af progestin.

MR-scanning

Prækliniske undersøgelser har vist, at en patient kan blive scannet sikkert efter placeringen af Jaydess under følgende forhold: Statisk magnetfelt på 3-Tesla eller derunder, magnetfelt med maksimal rumlig gradient på 720 gauss/cm eller derunder. Under disse forhold og ved 15 min. scanning er den maksimale temperaturstigning ved det sted, hvor Jaydess befinder sig, 1,8°C. Der kan forekomme en lille mængde scanningsartefakter, hvis scanningsstedet er i samme område eller relativt tæt på Jaydess' position.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Brugen af et intrauterint indlæg, der frigør levonorgestrel, ændrer ikke fremtidig fertilitet. Efter udtagning af indlægget får kvinden sin normale fertilitet tilbage (se pkt. 5.1).

Graviditet

Oplægning af Jaydess er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Hvis kvinden bliver gravid, mens hun anvender Jaydess, bør ektopisk graviditet udelukkes, og systemet skal fjernes snarest muligt, da tilstedeværelsen af ethvert intrauterint indlæg *in situ* kan øge risikoen for abort og præmatur fødsel. Fjernelse af Jaydess eller sondering af livmoderen kan resultere i spontan abort. Hvis kvinden ønsker at fortsætte graviditeten, og indlægget ikke kan fjernes, skal hun informeres om risici og mulige konsekvenser for barnet af en for tidlig fødsel. Forløbet af en sådan graviditet skal nøje overvåges. Kvinden skal informeres om, at hun skal rapportere alle symptomer, der tyder på komplikationer af graviditeten som f.eks. underlivssmerter med kramper og feber.

Desuden er der en øget risiko for virilisation af pigefostre, da en intrauterin eksponering for levonorgestrel ikke kan udelukkes. Der har været isolerede tilfælde af maskulinisering af de eksterne genitalier på pigefostre efter lokal eksponering for levonorgestrel under graviditeter med indlægget på plads.

Amning

Generelt forekommer der ikke at være nogen skadelige virkninger på spædbarnets vækst eller udvikling, når der anvendes et hvilken som helst intrauterint indlæg, der afgiver levonorgestrel, 6 uger post partum. Et intrauterint indlæg, der afgiver levonorgestrel, påvirker ikke modermælkens kvalitet eller kvantitet. Små mængder gestagen (ca. 0,1 % af levonorgestredosen) overføres til barnet under amningen.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Jaydess påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De fleste kvinder oplever ændringer i deres blødningsmønster efter oplægning af Jaydess. Over tid stiger hyppigheden af amenorré og sjældent forekomne blødninger, og hyppigheden af forlænget, uregelmæssig blødning og af hyppig blødning falder. Følgende blødningsmønstre sås i kliniske studier:

Tabel 2: Blødningsmønstre set med Jaydess in kliniske studier

Jaydess	Første 90 dage	Følgende 90 dage	Slutningen af år 1	Slutningen af år 3
Amenorré	<1 %	3 %	6 %	12 %
Sjældent forekommende blødning	8 %	19 %	20 %	22 %
Hyppig blødning	31 %	12 %	8 %	4 %
Uregelmæssig blødning*	39%	25%	18%	15%
Forlænget blødning*	55 %	14 %	6 %	2 %

*Kvinder med uregelmæssig blødning og forlænget blødning kan også være omfattet i en af de andre kategorier (bortset fra amenorré)

Skematisk oversigt over bivirkning

Hyppigheden af bivirkninger, der er set med Jaydess, er opsummeret i tabellen nedenfor. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne vist efter faldende alvorlighed. Hyppighederne er:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($\geq 1/10.000$)

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Psykiske forstyrrelser		Depression Nedsat libido	
Nervesystemet	Hovedpine	Migræne	
Vaskulære sygdomme			Svimmelhed
Mave-tarm-kanalen	Mave-/underlivssmerter	Kvalme	
Hud og subkutane væv	Akne/seborré	Alopecia	Hirsutisme

Det reproduktive system og mammae	Blødningsændringer herunder øget og formindsket menstruationsblødning, pletblødning, sjældent forekommende blødning og amenorré Ovariecyster* Vulvovaginitis*	Øvre genitale infektioner Dysmenoré Brystsmerter/ubehag Udstødning af det intrauterine indlæg (helt og delvist) Udflåd	Perforering af livmoderen**
Undersøgelser		Vægtforøgelse	

* I kliniske studier er ovariecyster indberettet som bivirkninger, hvis de var unormale, ikke-funktionelle og/eller havde en diameter på > 3 cm ved ultralydundersøgelse.

** Denne hyppighed er baseret på et stort prospektivt kontrolleret ikke-interventionelt kohortestudie hos kvinder, der brugte et andet intrauterint indlæg med levonorgestrel og kobberindlæg, som viste, at amning på oplægningstidspunktet og oplægning op til 36 uger efter fødsel er uafhængige risikofaktorer for perforation (se pkt. 4.4 under Perforation). I kliniske studier med Jaydess, hvor ammende kvinder ikke deltog, var hyppigheden af perforation "sjælden".

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ved anvendelse af et intrauterint indlæg, der frigiver levonorgestrel, er overfølsomhed herunder udslæt, urticaria og angioødem set.

Hvis en kvinde bliver gravid med Jaydess in situ, er den relative risiko for ektopisk graviditet øget (se pkt. 4.4 under Ektopisk graviditet).

Udtagningstrådene kan eventuelt mærkes af partneren under samleje.

Følgende bivirkninger er set i forbindelse med oplægning eller udtagning af Jaydess: Proceduremæssige smerter, proceduremæssige blødninger, vasovagal reaktion med svimmelhed eller synkope i forbindelse med oplægningen. Proceduren kan fremskynde anfald hos en epilepsipatient.

Der er set tilfælde med sepsis (herunder sepsis med gruppe A-streptokokker) efter oplægningen af intrauterine indlæg (se pkt. 4.4 under Underlivsinfektion).

Pædiatrisk population

I et studie med 304 unge var Jaydess' sikkerhedsprofil den samme som hos den voksne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering
Ikke relevant.

4.10 Udlevering
A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation
ATC-kode: G 02 BA 03. Plast IUD med progestogen.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakodynamiske virkninger

Jaydess har hovedsageligt en lokal progestogen virkning i livmoderkaviteten.

Den høje koncentration af levonorgestrel i endometriet nedsætter funktionen af østrogen- og progesteronreceptorerne i endometriet. Dette gør endometriet relativt upåvirkeligt over for cirkulerende østradiol, og en stærk antiproliferativ virkning kan ses. Morfologiske ændringer i endometriet og en svag lokal reaktion på fremmedlegemet er observeret under brug. Fortykkelse af cervixslimen forhindrer sædceller i at passere cervikalkanalen. Det lokale miljø i livmoderen og æggeledderne hæmmer sædcellernes bevægelighed og funktion og hæmmer befrugtning. I kliniske studier med Jaydess sås ægløsning hos de fleste af forsøgspersonerne. Bevis på ægløsning sås hos 34 ud af 35 kvinder i det første år, hos 26 ud af 27 kvinder i det andet år, og hos alle 26 kvinder i det tredje år.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den svangerskabsforebyggende virkning af Jaydess er blevet undersøgt i et klinisk studie med 1432 kvinder i alderen 18-35 år. 38,8 % (556) af de kvinder, der deltog i studiet, havde aldrig født, og af dem havde 83,6 % (465) aldrig været gravide. Det 1-årige Pearl Index var 0,41 (95 % konfidensinterval 0,13 – 0,96) og det 3-årige Pearl Index var 0,33 (95 % konfidensinterval 0,16 – 0,60). Frekvensen for svigt var ca. 0,4 % ved år 1, også den kumulative frekvens for svigt var ca. 0,9 % ved år 3. Frekvensen for svigt omfatter graviditeter efter uopdaget udstødning og perforationer. Anvendelsen af et intrauterint indlæg, der afgiver levonorgestrel, påvirker ikke den fremtidige fertilitet. Data fra et levonorgestrel-indlæg med en højere dosering viser, at ca. 80 % af de kvinder, som ønskede at blive gravide, blev det inden for 12 måneder efter fjernelse af indlægget.

I et studie med 304 unge var Jaydess' sikkerhedsprofil den samme som hos den voksne population. Virkningen forventes at være den samme hos unge under 18 år som hos personer på 18 år og derover.

Med Jaydess er ændringer i blødningsmønstret et resultat af den direkte virkning af levonorgestrel på endometriet og afspejler ikke nødvendigvis ovariecyklus. Der er ingen tydelig forskel i follikeludvikling, ægløsning eller østradiol- og progesteronproduktion hos kvinder med forskellige blødningsmønstre. Under de første måneders brug kan der være en stigning i antallet af pletblødninger som følge af hæmningen af endometrieproliferationen. Den stærke hæmning af endometriet resulterer herefter i en reduktion af varighed og omfang af blødningen under brugen af Jaydess. Svage blødninger udvikler sig ofte til oligomenoré eller amenorré. Ovariefunktionen er normal og østradiol-koncentrationerne bevarer, selv når brugere af Jaydess har amenorré.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Levonorgestrel frigives lokalt i livmoderkaviteten. Frigivelseskurven *in vivo* af levonorgestrel viser initialt et kraftigt fald, som progressivt bliver mindre, og resulterer i en lille ændring efter 1 år og indtil slutningen af den beregnede 3-årige anvendelsesperiode. De anslåede *in vivo*-frigivelsesfrekvenser på forskellige tidspunkter ses i tabel 3.

Tabel 3: Anslået *in vivo*-frigivelsesfrekvenser baseret på observerede data omkring *ex vivo*-restindhold

Tid	Anslået <i>in vivo</i> -frigivelsesfrekvens [mikrogram/24 timer]
24 dage efter oplægning	14
60 dage efter oplægning	10
1 år efter oplægning	6
3 år efter oplægning	5
Gennemsnit over 1. år	8
Gennemsnit over 3 år	6

Absorption

Efter indsættelse frigives levonorgestrel i livmoderkaviteten uden forsinkelse baseret på målinger af koncentrationen i serum. Mere end 90 % af den frigivet levonorgestrel er tilgængelig systemisk. Maksimale serumkoncentrationer af levonorgestrel nås inden for de første to uger efter oplægningen af Jaydess. Syv dage efter oplægning blev en gennemsnitlig levonorgestrelkoncentration på 162 pg/ml (5. percentil: 102 pg/ml – 95. percentil: 249 pg/ml) bestemt. Derefter falder serumkoncentrationerne af levonorgestrel over tid indtil der opnås en gennemsnitlig koncentration på 59 pg/ml (5. percentil: 36 pg/ml – 95. percentil: 92 pg/ml) efter 3 år. Ved anvendelsen af et intrauterint indlæg, der frigiver levonorgestrel, medfører den høje lokale eksponering for lægemidlet i livmoderkaviteten en stærk koncentrationsgradient fra endometriet til myometriet (gradient endometrie til myometrie >100-gange), og til lave koncentrationer af levonorgestrel i serum (gradient endometrie til serum >1000-gange).

Distribution

Levonorgestrel bindes uspecifikt til serumalbumin og specifikt til SHBG. Mindre end 2 % af det cirkulerende levonorgestrel findes som frit steroid. Levonorgestrel binder sig med høj affinitet til SHBG. Derfor medfører ændringer i koncentrationen af SHBG i serum en stigning (ved højere SHBG-koncentrationer) eller et fald (ved lavere SHBG-koncentrationer) i den totale levonorgestrelkoncentration i serum. Koncentrationen af SHBG faldt gennemsnitligt med ca. 15 % i løbet af den første måned efter oplægning af Jaydess og forblev stabil i løbet af den 3-årige anvendelsesperiode. Det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen af levonorgestrel er ca. 106 liter.

Biotransformation

Levonorgestrel metaboliseres ekstensivt. De vigtigste metaboliseringsveje er reduktionen i $\Delta 4$ -3-oxo-gruppen og hydroxyleringer ved positionerne 2 α , 1 β og 16 β efterfulgt af konjugering. CYP3A4 er det vigtigste enzym, der er involveret i levonorgestrels oxidative metabolisme. Tilgængelig *in vitro*-data antyder, at CYP-medierede biotransformationsreaktioner kan være af mindre relevans for levonorgestrel sammenlignet med reduktion og konjugation.

Elimination

Total plasmaclearance for levonorgestrel er ca. 1,0 ml/min/kg. Der udskilles kun spormængder af levonorgestrel i uændret form. Levonorgestrel udskilles som metabolitter i urin og fæces i omtrent lige store mængder. Udskillelseshalveringstiden er ca. 1 dag.

Linearitet/ikke-linearitet

Levonorgestrels farmakokinetik afhænger af koncentrationen af SHBG, som selv bliver påvirket af østrogen og androgen. Et fald i SHBG-koncentrationen medfører et fald i den samlede koncentration af levonorgestrel i serum, der igen tyder på, at levonorgestrel har en ikke-lineær farmakokinetik med hensyn til tid. Da Jaydess hovedsageligt virker lokalt, forventes der ikke nogen indvirkning på virkningen af Jaydess.

Pædiatrisk population

I et etårigt fase III-studie med unge kvinder, der var begyndt at menstruere (gennemsnitsalder 16,2 år (12-18 år)), viste de farmakokinetiske analyser blandt 283 unge, at de estimerede serumkoncentrationer af levonorgestrel er en smule højere (ca. 10 %) hos unge end hos voksne. Dette korrelerer med den typisk lavere kropsvægt hos unge. De estimerede intervaller hos unge ligger dog inden for de estimerede intervaller hos voksne (næsten ens).

Der forventes ingen forskelle i farmakokinetiken for levonorgestrel hos unge og voksne efter oplægning af Jaydess.

Etniske forskelle

Der er udført et 3-årigt fase III-studie af Jaydess i Asien og Stillehavsområdet (93 % asiatiske kvinder, 7 % med anden etnisk baggrund). En sammenligning af levonorgestrels farmakokinetiske karakteristika hos den asiatiske population i studiet med den kaukasiske population i et andet fase 3-studie viste ingen klinisk relevante forskelle i systemisk eksponering og andre farmakokinetiske parametre. Desuden var den daglige frigivelsesfrekvens fra Jaydess den samme i begge populationer.

Der forventes ingen forskelle i farmakokinetiken for levonorgestrel hos asiatiske og kaukasiske kvinder efter oplægning af Jaydess

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker baseret på studier af levonorgestrels sikkerhedsfarmakologi, farmakokinetik og toksicitet, herunder genotoksicitet og cancerogent potentiale. Studier med aber med intrauterin tilførsel af levonorgestrel i 9-12 måneder bekræftede lokal farmakologisk aktivitet med god lokal tolerance og viste ingen tegn på systemisk toksicitet. Embryotoksicitet blev ikke observeret i kaniner efter intrauterin administration af levonorgestrel.

Sikkerhedsvurderingen af elastomer-komponenterne af hormonbeholderen, polyethylenstofferne såvel som sølvringen i produktet, sølvprofilen samt kombinationen af elastomer og levonorgestrel er baseret på både en vurdering af genetisk toksikologi generelt med *in vitro*- og *in vivo*-testsystemer og af biokompatibilitetstests med *in vitro* testsystemer samt test udført på mus, rotter, marsvin og kaniner. Og *in vitro*-testsystemer har ikke kunnet påvise bioinkompatibilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Polydimetylsiloxan elastomer
Silica, kolloid vandfri
Polyethylen
Bariumsulfat
Jernoxid, sort (E172)
Sølv

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Produktet er individuelt pakket i en termoformet blisterpakning (PETG) med aftageligt låg (PE)
Pakningsstørrelse: 1x1 og 5x1.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Produktet leveres i en steril pakning, der ikke bør åbnes før det skal oplægges. Der skal tages aseptiske forholdsregler ved behandlingen af hvert indlæg. Hvis seglet på den sterile kuvert er brudt, skal indlægget i pakken bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af biologisk farligt affald. En udtaget Jaydess og indfører bortskaffes på samme måde. Den ydre pakning og den indre blisterpakning kan håndteres som almindeligt husholdningsaffald.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AB
Box 606
169 26 Solna
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

49987

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

16. januar 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

14. juli 2021